

Diagnóstico de câncer de mama por exames genéticos: uma revisão de literatura**Diagnosis of breast cancer by genetic exams: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n2-039

Recebimento dos originais: 13/02/2020

Aceitação para publicação: 13/03/2020

Maisa Campêlo de Sousa

Acadêmica do curso de Farmácia pela Universidade Federal do Piauí

Universidade Federal do Piauí

Rua 24 de Janeiro, 1528, Bairro Mafuá, Teresina-PI

E-mail: maisacampelos@gmail.com

Luadna dos Santos e Silva

Graduada em Licenciatura em Ciências Naturais/ Biologia pela Universidade Federal do Maranhão

Universidade Federal do Maranhão

Avenida José Anselmo, 2008, Bairro São Benedito, Codó-MA

E-mail: luadnadossantosesilva@yahoo.com.br

Camila Campêlo de Sousa

Doutora em Genética e Melhoramento pela Universidade de São Paulo

Universidade Federal do Maranhão

Avenida José Anselmo, 2008, Bairro São Benedito, Codó-MA

E-mail: camila.campelo@ufma.br

RESUMO

Atualmente, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais incidente no mundo e o principal a causar a mortalidade em mulheres. Devido a isso, inúmeras pesquisas vêm sendo realizadas a fim de se descobrir novos métodos de diagnóstico uma vez que quanto mais precoce for, melhor prognóstico e chances de sobrevivência. Sabe-se que o câncer é decorrente de alterações genéticas como ativação dos proto-oncogenes, inativação ou diminuição da atividade dos genes pertencentes ao grupo supressor tumoral ou defeitos em genes reparadores do DNA. Muitos desses genes já foram descobertos, isolados e sequenciados. Assim, o aconselhamento genético para pacientes que possuem genes ou transcritos causadores da neoplasia da mama podem diminuir sua morbi-mortalidade e proporcionar uma melhoria em sua qualidade de vida. Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura que apresenta métodos genéticos para o diagnóstico do câncer de mama.

Palavras-Chave: Tumor maligno de mama, Diagnóstico genético, Prevenção de câncer**ABSTRACT**

Currently, breast cancer is the second most incident cancer on worldwide and the leading cause mortality in women. Because of this, many studies have been conducted in order to discover new earlier diagnostic methods since the earlier to improve the prognosis and

chances of survival. It is known that cancer is the result of genetic alterations such as activation of oncogenes, inactivation or reduced activity of the genes tumor suppressor and defects in genes repairing of DNA. Many of these genes have been discovered, isolated and sequenced. Thus, genetic counseling for patients who have genes or transcripts causing breast cancer can reduce their morbidity and mortality and provide an improvement in their quality of life. This work it is a literature review which lists genetics methods for the diagnosis of breast cancer.

Keywords: Malignant breast tumor, Genetic diagnosis, Cancer prevention.

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna da mama é o segundo tipo de câncer mais incidente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sendo registrados a cada ano, mais de 1,6 milhão de casos novos e pouco mais de 521 mil óbitos pela doença. Nas últimas três décadas, o câncer de mama tem se constituído na primeira causa de morte por câncer na população feminina, registrando-se aumento das taxas de mortalidade desde 1979 (MEDEIROS et al., 2015).

O câncer é resultado de um erro genético decorrente de alterações hereditárias ou por influências ambientais, tais como agentes físicos, biológicos e químicos, de forma que tabagismo e etilismo podem ser o estímulo ambiental para o desencadeamento da patologia (DANTAS e CRUZ, 2015).

O câncer da mama ocorre quando há um crescimento anormal das células epiteliais mamárias, estas se dividem descontroladamente e formam tumores malignos, que podem ser caracterizados como não invasivo ou invasivo. O tumor não invasivo ou *in situ* não se espalhou para além do seu local original. Por outro lado, o tumor de mama invasivo espalha-se dentro da mama ou para outras partes do corpo em um processo conhecido como metástase, caracterizando o câncer propriamente dito, em que as células são anormais, dividem-se descontroladamente e podem penetrar e destruir o tecido saudável ao redor (PINHO, 2015).

Segundo Marsicano (2014), o câncer de mama é um tumor maligno que se possui como principais fatores de risco: histórico familiar, idade, menstruação precoce, menopausa tardia, obesidade, ausência de gravidez e reposição hormonal. Um aspecto importante para um bom prognóstico dessa patologia consiste no diagnóstico adequado e o mais precoce possível, pois a identificação do câncer em seu estágio inicial possibilita uma maior chance de cura. Nesse contexto, diante da magnitude das ações necessárias para o diagnóstico e tratamento dos pacientes com câncer, ressalta-se a importância da integração dos diferentes

níveis de atenção do sistema de saúde público, como a atenção básica, a atenção especializada de média e a de alta complexidade, considerando o acesso e a resolutividade no amparo a esse grupo específico de pessoas (BATISTA et al., 2015).

Desde a década de 70, métodos capazes de diagnosticar precocemente o câncer de mama (CM) foram difundidos em todo o mundo. A busca por maior acurácia na detecção de tumores iniciais da mama estimulou a realização de importantes estudos que resultaram em estratégias nas quais estão pautados os programas de rastreamento e detecção precoce do câncer de mama. Os programas de rastreamento e detecção precoce do CM, em sua maioria apoiam-se na tríade constituída pelo autoexame das mamas (AEM), o exame clínico das mamas (ECM) e pela mamografia. A utilização destes três métodos tem sido amplamente discutida na literatura científica (BATISTON et al., 2009).

O objetivo primário dos programas de rastreamento é diminuir as taxas de mortalidade pela doença, além de favorecer seu diagnóstico precoce e consequentemente poder dispor de mais opções terapêuticas, com menores efeitos indesejados nos âmbitos físico, mental e social. A identificação de alterações nos genes responsáveis pela predisposição é importante para quantificar o risco e propor opções de manejo clínico ou cirúrgico de forma preventiva para o paciente e seus familiares portadores de variantes patogênicas em genes predispostos ao câncer, reduzindo, assim, a morbimortalidade pelo câncer de mama (ALLENDE; VILLARREAL; LOARTE, 2018).

Atualmente ainda são raros os trabalhos com a temática do diagnóstico do câncer de mama com o uso de exames genéticos. Portanto, faz-se importante um levantamento na literatura de trabalhos que descrevam formas alternativas e menos invasivas de diagnosticar o câncer de mama, sobretudo a partir de exames genéticos. Este trabalho tem como objetivo identificar os métodos de diagnosticar a neoplasia maligna da mama utilizados atualmente, com enfoque nos exames genéticos.

2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas a partir de buscas de artigos e teses atuais nas bases de dados SCIELO, LILACS, BDENF, MEDLINE e PUBMED. Os termos utilizados para busca nas bases de dados foram: câncer de mama e diagnóstico genético (na base LILACS); câncer de mama ou breast cancer ou tipos de diagnóstico (na SCIELO); breast cancer e diagnóstico genético (na PubMed). Como

critérios de refinamento adotaram-se as publicações do período de 2009 a 2018, câncer de mama no sexo feminino e os idiomas inglês, espanhol e português.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a doença mais frequente no sexo feminino. Entre os fatores de risco relacionados encontram-se: o aumento da idade da mulher, sendo que a incidência dobra a cada dez anos a mais vividos até a menopausa; a variação geográfica; etnia; raça; menarca precoce (antes dos 12 anos); menopausa tardia; nuliparidade; primeiro parto em idade avançada (depois dos 26 anos); baixo período de aleitamento materno; história familiar de câncer de mama antes dos 40 anos; câncer de mama bilateral; câncer de ovário; câncer de mama masculino (parente em primeiro grau); tabagismo, dentre outros fatores (DA ROSA, 2012; CUNHA et al., 2015).

Para Santos (2011), o câncer de mama é encontrado com maior frequência em mulheres de boas condições socioeconômicas e bom nível educacional. Esse achado é provavelmente relacionado ao estilo de vida, o que inclui: dieta, idade do primeiro filho, utilização de terapia de reposição hormonal e uso de álcool. No entanto, a mortalidade é mais elevada em mulheres de grupos com baixa condição socioeconômica, sugerindo que a dificuldade de acesso ao atendimento e a adesão ao tratamento constituem obstáculos importantes para o diagnóstico e o tratamento. O acesso ao diagnóstico de câncer de mama no Brasil é desigual. A constatação de que fatores socioeconômicos podem influenciar o estágio do diagnóstico destaca a necessidade de promover um acesso mais amplo ao diagnóstico pelas mulheres com menor nível socioeconômico, visto que o diagnóstico precoce e a data de início do tratamento são questões-chave para a promoção da saúde dessas pacientes, objetivando a melhor estruturação da rede de atenção à saúde (RENNA JUNIOR; SILVA, 2018; TOMAZELLI; SILVA, 2017).

A análise de famílias com vários casos de câncer de mama e ovário levou à identificação de genes de alto risco que incluem: BRCA1, BRCA2, TP53 e PTEN (SOUZA, 2012). Os genes BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 são os principais genes supressores tumorais associados ao câncer de mama e de ovário hereditário (FELIX, 2014).

No carcinoma mamário, vários mecanismos prejudicam progressivamente o sistema de crescimento e morte celular. Entre esses mecanismos pode-se observar o acúmulo de mutações, instabilidades cromossômicas e alterações epigenéticas capazes de alterar a taxa

de proliferação celular e danificar o sistema de reparo do DNA. Dentre esses mecanismos, destacam-se a ação de oncogenes mutados ou amplificados, resultando no aumento de suas atividades enzimáticas específicas e de mutações em genes supressores de tumor, levando a sua inatividade ou mau funcionamento (ALMEIDA, 2014).

Entre todas as possíveis alterações genéticas, as que mais frequentemente vêm sido reportadas em artigos científicos são a superexpressão do oncogene HER-2/neu e do gene supressor de tumor P53. Sabe-se que o HER-2/neu codifica um fator de crescimento do tipo receptor que é inserido na membrana da célula. Essa proteína é detectada superexpressa em 30% dos casos de câncer de mama. A superexpressão do gene HER-2 pode estar associada a um comportamento biológico agressivo do câncer e poucas chances de sobrevida. Isso torna o HER-2 um possível candidato a biomarcador preditivo do câncer de mama. O gene P53 codifica uma proteína nuclear encontrada em baixos níveis nas células. Essa proteína age restringindo a proliferação celular inapropriada, funcionando como inibidor do crescimento. A proteína P53 se liga a regiões específicas do DNA, onde regula a expressão de outros genes. Uma deleção no braço curto do cromossomo 17 leva à perda do P53 e está associada a um fenótipo maligno. No caso de famílias com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, os mais importantes genes supressores de tumor associados são BRCA1 e BRCA2, bons preditores de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário. Esses genes são genes supressores de tumores que participam na regulação do ciclo celular e reparação do DNA (CESAR et al, 2012).

3.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Segundo as ações de atenção básica à saúde do governo, o controle de câncer de mama deve priorizar a prevenção e a detecção precoce. A prevenção não deve focalizar apenas os fatores de risco associados ao câncer de mama, mas também os fatores de proteção. Alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, como obesidade na pós-menopausa, exposição à radiação ionizante em altas doses, exposição a pesticidas/organoclorados e tabagismo são passíveis de intervenção; outros fatores como sexo feminino, avanço da idade, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia história de câncer de ovário ou de mama ou história de doença mamária benigna, alta densidade mamária, mutações genéticas (BRCA1 e BRCA2) e história familiar de câncer de mama não podem ser modificados. A maioria destes fatores encontra-se associada com um moderado aumento no risco (cerca de 2 ou 3 vezes), o que sugere que múltiplos fatores

contribuem para a gênese da doença e que podem existir fatores ainda desconhecidos. O conhecimento e a compreensão acerca dos fatores de risco para o CM ganham importância à medida que alguns deles são passíveis de modificação. Deve-se considerar também, a relação entre o nível de conhecimento das mulheres e a adesão às práticas de rastreamento e detecção precoce, o que influencia diretamente o momento do diagnóstico da doença e seu prognóstico (BATISTON et al, 2011).

Outro aspecto a ser considerado é o autoconhecimento do corpo. Neste caso, o médico deve auxiliar as suas pacientes a reconhecer alterações sugestivas de anormalidade nas mamas (sinais de alerta). Porém, não existem evidências de que o treinamento e a aderência a um programa de rastreamento através do autoexame da mama diminuam a mortalidade por câncer. Os estudos disponíveis inclusive sugerem que esse método pode causar mais ansiedade e exames diagnósticos desnecessários.

O Instituto do Câncer (INCA) não estimula o autoexame das mamas (AEM) como estratégia isolada de detecção precoce do câncer de mama. A recomendação é que o exame das mamas pela própria mulher faça parte das ações de educação para a saúde que contemplem o conhecimento do próprio corpo. As evidências científicas sugerem que o AEM não é eficiente para o rastreamento e não contribui para a redução da mortalidade por câncer de mama. Além disso, o AEM traz consequências negativas como aumento do número de biópsias de lesões benignas, falsa sensação de segurança nos exames falsamente negativos e impacto psicológico negativo nos exames falsamente positivos. Portanto, o exame das mamas realizado pela própria mulher não substitui o exame físico realizado por profissional de saúde qualificado para essa atividade. Não pode ser recomendado como método isolado de rastreamento. Todavia, ele é útil no contexto do autocuidado da saúde mamária e na diminuição de casos avançados em regiões carentes dos métodos de imagem. A indicação seletiva em pacientes de muito alto risco e nas mulheres jovens parece promissora e está em investigação (MENKE et al., 2010).

A mamografia é o exame mais confiável para detectar câncer de mama, pelo menos 2 anos antes de atingir um tamanho detectável pela palpação (STEIN et al, 2009). Com sensibilidade de 60% a 90% a mamografia é utilizada para rastreamento em mulheres acima de 40 anos, em razão da sua alta sensibilidade, baixo custo e pequena exposição à radiação. Programas de detecção precoce por mamografias periódicas reduzem a mortalidade por câncer de mama em 25% a 32% (MARQUES et al., 2011).

A mamografia é a ferramenta mais eficaz na detecção do câncer da mama numa fase precoce, sendo assim a principal modalidade da Imaginologia para diagnosticar o cancro da mama. A mamografia tem como objetivo a análise do tecido mamário e nela podem ser detectadas as calcificações mamárias. Um dos problemas das mamografias é a dificuldade dos radiologistas interpretarem os seus resultados. De forma a solucionar alguns problemas e para que não seja necessária uma dupla leitura, surgiram os sistemas diagnóstico assistido por computador. Estes sistemas têm como principal objetivo melhorar a qualidade e interpretação das mamografias. Nesse contexto o processamento e análise computacional de imagem têm vindo a ganhar realce. O seu objetivo é a extração de informação útil das imagens médicas, para isso, um dos métodos mais importantes é a segmentação de imagem (PINHO, 2015).

A ultrassonografia (US) também se tornou uma ferramenta de avaliação importante no manejo do câncer de mama, sendo capaz de identificar nódulos pequenos e de elucidar lesões inconclusivas na mamografia. Porém, a principal desvantagem desse método é ser altamente dependente do operador. Além da mamografia e US, outros métodos que possibilitem o diagnóstico precoce do câncer de mama têm sido estudados, como por exemplo a ressonância magnética (RM), que permite o estudo da vascularização das lesões mediante a administração intravenosa de contraste paramagnético, apesar de ser a indicação mais comum, não há nenhuma evidência na literatura que justifique o uso da RM mamária como ferramenta diagnóstica para achados inconclusivos nos exames de imagem convencionais, principalmente quando procedimentos percutâneos podem ser realizados. O valor preditivo negativo da RM não é suficiente para evitar a biópsia de uma alteração clínica ou radiológica suspeita que não apresente achado correspondente na RM (MARQUES et al., 2011).

3.3 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA POR MEIO DE EXAMES GENÉTICOS

A identificação dos genes envolvidos no câncer proporciona uma melhor compreensão acerca da doença, bem como contribui para novas formas de diagnosticá-lo precocemente, facilitando assim o tratamento. O estudo de Orozco-Hernández e colaboradores (2018) apontou que vários genes que conferem uma predisposição aumentada para o câncer de mama, mas apenas dois deles, BRCA1 e BRCA2, que são genes supressores de tumor atualmente são candidatos para o teste genético clínico, visto que são os únicos que até agora mostram impacto na prática clínica focada na prevenção, detecção

precoce, tratamento personalizado e diagnóstico de mulheres com câncer de mama. A triagem para BRCA1 e BRCA2 é comum nos Estados Unidos, no Canadá, em grande parte da Europa Ocidental, na Polônia e em Israel, mas é raro na maioria dos países latino-americanos (NAROD, 2009).

A identificação de mulheres portadoras de mutações no BRCA1 e BRCA2 não é realizada rotineiramente, devido aos custos que implica. Entretanto, apresenta grandes benefícios para as pacientes, tanto no manejo clínico quanto no aconselhamento aos familiares e na possibilidade de oferecer tratamentos iniciais alternativos (OROZCO-HERNÁNDEZ et al., 2018).

As mutações deletérias no gene BRCA1 aumentam o risco de desenvolver câncer de mama em relação à população geral. O BRCA1 possui funções envolvidas na manutenção da estabilidade genômica, regulação do ciclo celular, reparo de quebra de dupla fita de DNA, regulação transcricional, apoptose e remodelamento de cromatina. Mutações na linhagem germinativa dos genes BRCA2 e TP53 em células tumorais influenciam na sobrevivência, na suscetibilidade e no desenvolvimento inicial do tumor. A instabilidade genética originada pela perda da função do BRCA2 também poderia desencadear mutações em genes de *checkpoint* do ciclo celular como TP53 assim como a perda das funções dos genes BRCA2 e TP53 podem levar ao descontrole dos *checkpoints*, e consequentemente, a uma proliferação descontrolada e crescimento invasivo (FIGUEIREDO, 2014).

Em âmbito mundial há uma crescente demanda pública por aconselhamento oncogenético. No Brasil, vários serviços de oncogenética surgiram e se estabeleceram na primeira década do século XXI. Esses serviços têm atendido famílias que apresentam risco para síndromes neoplásicas hereditárias (SNH), oferecido testes genéticos, com aconselhamento pré e pós-teste, e ministrado cuidado de saúde personalizado, em consonância com as implicações pós-projeto genoma (SILVA et al., 2013).

No México e em alguns países latino-americanos, o teste genético está disponível no sistema privado de saúde. Dado que o custo do teste comercial é de aproximadamente 3.000 dólares norte-americanos para o sequenciamento completo de ambos os genes, o teste genético está atualmente fora do alcance da maioria das mulheres brasileiras. Estudos de mutações têm sido realizados no Brasil, Cuba, Colômbia, Chile e México. Em alguns casos, os levantamentos são feitos em um pequeno número de famílias com vários membros afetados com câncer de mama ou de ovário. Estes estudos têm a vantagem de ser baratos e podem ser fundamentais na identificação das mutações que estão presentes em um país. No entanto,

a fim de estimar a carga genética do câncer de mama em um país em particular e caracterizar os pacientes corretamente com e sem mutações, é preferível sequenciar um grande número de casos de câncer de mama não selecionados e obter detalhes sobre a história da família de cada um destes (NAROD, 2015).

Vem sendo reportado em artigos científicos que os exames genéticos para diagnosticar câncer de mama são feitos a partir de uma simples coleta de sangue; as amostras são avaliadas para as três mutações mais comuns: BRCA1, BRCA2, TP53 e posteriormente são feitas as confirmações através do sequenciamento do DNA.

Apesar dos exames genéticos não possuírem preço acessível a toda a sociedade, são muito importantes no que diz respeito ao diagnóstico do câncer de mama, além disto, por serem acompanhados de aconselhamento genético é possível que haja até a prevenção do câncer nas famílias com predisposição para a anomalia. Diferentemente dos exames realizados atualmente e com maior frequência, os exames genéticos são capazes de mostrar se uma pessoa tem alguma mutação em genes ligados à anomalia maligna da mama mesmo antes de o nódulo ser formado. Já os outros exames, tais como o autoexame das mamas, a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética somente detectam o câncer quando o tumor já existe. Em suma, a sociedade de uma forma geral pode se beneficiar com esses exames genéticos pelo fato de terem a possibilidade de não precisarem passar pelos traumas causados pelo diagnóstico e tratamento do câncer.

4 CONCLUSÃO

O estabelecimento dos exames genéticos para diagnosticar o câncer de mama traz muitos benefícios, no sentido de minimizar os óbitos por câncer na população, mas é necessário que se reduza antecipadamente os fatores de risco responsáveis pelas mutações adquiridas. Para tal, propõe-se a educação sobre o câncer, afim de que as atitudes e práticas das pessoas em relação à neoplasia sejam modificadas, de forma que compreendam que a prevenção e a detecção precoce são as principais estratégias para o controle do câncer de mama.

Foram encontrados os genes BRCA1, BRCA2, TP53 como predisponentes para o desenvolvimento do câncer de mama. Observou-se que ainda e infelizmente são raríssimos os trabalhos que existem na literatura cujo foco seja o estudo de questões referentes ao diagnóstico de câncer de mama por meio de exames genéticos na população brasileira.

REFERÊNCIAS

ALLENDE, Y. C. S.; VILLARREAL, M. L.; LOARTE, M. T. Câncer ginecológico hereditario en la era de la medicina genômica. **Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia**, v. 64, n. 3, 2018.

ALMEIDA, R. S. S. **Análise de mutações e caracterização do gene MYLK4 em carcinomas de mama**. 2014. 77 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

BATISTA, D. R. R; MATTOS, M. de; SILVA S. F. da Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem**, v. 5, n. 3, p. 499-510, 2015.

BATISTON, A. P. et al. Método de detecção do câncer de mama e suas implicações. **Cogitare enfermagem**, Curitiba, v. 14, n. 1, 2009.

BATISTON, A. P. et al. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, Campo Grande, v. 11, n. 2, p. 163-171, 2011.

CESAR, P. G. C. et al. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 37, n. 3, p. 154-161, 2012.

CUNHA, D. O. et al. Polimorfismo nulo do gene GSTM1 na suscetibilidade do câncer de mama: evidências baseadas em meta-análise. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 25, n. 1, p. 16-9, 2015.

DA ROSA, L. M.; RADÜNZ, V. Taxa de sobrevida na mulher com câncer de mama: estudo de revisão. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, n. 4, p. 980-989, 2012.

DANTAS, O; CRUZ, R. Câncer de mama em homem: uma realidade brasileira. **Revista Brasileira De Educação e Saúde**, v. 5, n. 3, p. 29-34, jul-set, 2015.

FELIX, G. E. S. **Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário**. 88f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

FIGUEIREDO, M. C. P. **Câncer de mama hereditário: rastreamento de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e busca de novos genes de susceptibilidade**. 2014. Tese de Doutorado. Fundação Antônio Prudente.

MARQUES, E. F.; MEDEIROS, M. L. L.; SOUZA, J. A.; MENDONÇA, M. C.; BITENCOURT, A. G. V.; CHOJNIAK, R. Indicações de ressonância magnética das mamas em um centro de referência em oncologia. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 6, p. 363–366, 2011.

MARSICANO, P. A. **Câncer de Mama** - Jornada Científica de Enfermagem , IV, 2014. Santa Catarina. Disponível no site: <<http://www.santacruz.br/ojs/index.php/Revenf/article/view/1038>>. Acesso em: 30.11.15.

MEDEIROS, G. C; BERGMANN, A; AGUIAR, S. S. THULER, L. C. S. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** [online], v. 31, n. 6, p. 1269-1282, 2015.

MENKE, C. H. Autoexame ou autoengano? **FEMINA**, v. 38, n. 1, 2010.

MIGOWSKI, A.; DIAS, M. B. K.; NADANOVSKY, P.; SILVA, G. A.; SANT'ANA, D. R.; STEIN, A. T. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. III - Desafios à implementação, **Cadernos de Saúde Pública** v. 34, n. 6, 2018.

NAROD, S. A. et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. **JAMA oncology**, v. 1, n. 7, p. 888-896, 2015.

NAROD, S. A. Screening for BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Mexico: the public health perspective. **Salud Pública de México**, v. 51, p. 191-196, 2009.

OROZCO-HERNÁNDEZ, J. P.; MARÍN-MEDINA, D. S.; MARTÍNEZ-MUÑOZ, M. A.; MARTÍNEZ, J. W. Genes de predisposición al cáncer de mama. **Salud Uninorte**, v. 34, n. 3, p. 766-783, 2018.

PINHO, S. R. A. **Apoio ao Diagnóstico de Imagens de Mamografia por Técnicas Computacionais**. Dissertação (Mestrado), Mestrado em Engenharia Biomédica, Universidade do Porto, 2015.

RENNA JUNIOR, N. L.; SILVA, G. A. Diagnóstico tardio do câncer de mama no Brasil: análise de dados dos registros de câncer hospitalar (2000-2012). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 3, 2018.

SILVA, T. B. C. et al. Percepção de causas e risco oncológico, história familiar e comportamentos preventivos de usuários em aconselhamento oncogenético. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 2, p. 377-384, 2013.

SOUZA, M. A. et al. Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama. **FEMINA**, v. 40, n. 4, 2012.

STEIN, T. A., et al. Rastreamento do câncer de mama: recomendações baseadas em evidências. **Revista da AMRIGS**, v. 53, n. 4, p. 438-446, 2009.

TOMAZELLI, J. G.; SILVA, G. A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil: uma avaliação da oferta e utilização da rede assistencial do Sistema Único de Saúde no período 2010-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 4, 2017.